Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Basel
(Vorsteher Prof. R. Staehelin)

Untersuchungen über Anaphylaxie mittels der Darmmethode

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

MARKO BAN
AUS CETINJE, MONTENEGRO

FROBENIUS A. G. BASEL
SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR GRAPHISCHE KUNST
1918

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Basel
(Vorsteher Prof. R. Staehelin)

Untersuchungen über Anaphylaxie mittels der Darmmethode

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

MARKO BAN
AUS CETINJE, MONTENEGRO

FROBENIUS A. G. BASEL
SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR GRAPHISCHE KUNST
1918

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Staehelin.

Zur Prüfung des anaphylaktischen Zustandes wurden bis jetzt meist zwei Methoden angewandt. Erstens der anaphylaktische Shock, zweitens der anaphylaktische Temperatursturz (Pfeiffer und Mita). Als Tier diente vornehmlich das Meerschweinchen, da sich dasselbe hervorragend leicht anaphylaktisch machen lässt. Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Die Methode des Nachweises der Anaphylaxie durch den anaphylaktischen Shock ist, wenn der Shock typisch ausfällt und unter typischen Zeichen zum Tode des Tieres führt, relativ eindeutig, besonders wenn noch ein typischer Sektionsbefund dazu kommt. Ist der Shock aber ein unvollständiger, so ist das Resultat sehr unsicher. Shockartige Symptome treten auch leicht bei andern Vergiftungen auf; ausserdem ist die Technik der intravenösen und intracerebralen Reinjektion nicht ganz leicht. Aehnliches gilt in vermehrtem Masse für den Nachweis mittels des Temperatursturzes. Auch hier ist kaum ein Zweifel möglich, wenn er in typischer Zeit und Art abläuft. Kleinere atypische Temperatursenkungen kommen aber auch auf andere Weise zustande (z. T. durch Fesselung). Ein grosser Vorteil der Prüfung des Temperatursturzes ist der, dass dieser schon auf sehr kleine Reinjektionsdosen hin eintritt.

Schon relativ früh wurden die einzelnen Symptome des anaphylaktischen Shocks im physiologischen Experiment geprüft und graphisch registriert. Zu den ersten gehören die Versuche von Biedl und Kraus[1]), Auer Lewis[2]), Friedberger und Hartoch[3]) und Friedberger und Gröber[4]), welche graphisch

[1]) Biedl und Kraus: Wiener klin. Wochenschr. 1909.

[2]) Auer Lewis: Journal of exp. Med. 1910. Vol. XII, S. 151.

[3]) Friedberger und Hartoch: Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 3, 1909, S. 581—692.

[4]) Friedberger und Gröber: ib. Bd. 9, 1911, S. 216.

den Blutdruck, den intrathorakalen Druck und die Atemexkursion bei Hunden und Kaninchen registrierten. Es folgten dann solche Versuche am isolierten Froschherz von Pfeiffer und Mita[1]). Sie beobachteten, dass das isolierte Herz eines 1 bis 4 Wochen vorher präparierten Tieres mit Pulsverlangsamung und Irregularität reagierte. Nach Auswaschen mit Ringerlösung schlug das Herz wieder normal. Um den Sitz der anaphylaktischen Reaktion genauer zu studieren, wurden von Manvaring[2]) Versuche gemacht. Er zeigte, dass anaphylaktische Hunde, denen man ihr Blut durch das normaler Hunde ersetzt hatte, trotzdem noch Reaktion zeigen; dass ferner antianaphylaktische Hunde, deren Gefäßsystem mit normalem Blut gespült und dann mit anaphylaktischem gefüllt wurde, *antianaphylaktisch* blieben. Also war bei der Anaphylaxie und bei der Antianaphylaxie das *Gewebe* anaphylaktisch resp. antianaphylaktisch. In weitern Versuchen kam der Autor zum Schluss, dass die Leber wesentlich beteiligt sei bei der anaphylaktischen Reaktion. Er kam zu diesem Schlusse, teilweise weil bei Ausschaltung der Leber der Shock verhindert wird, teilweise weil Ausschaltung der andern Organe (Därme, Magen, Milz, Nieren, Nebennieren, Ovarien, Uterus) den Shock nicht verhindert. (Friedberger erklärt die bei Leberausschaltung verhinderte Reaktion aus der infolge der Operation aufgetretenen Komplementverarmung.) Dale[3]) hat dann gezeigt, dass der *Uterus* des sensibilisierten Meerschweinchens spezifisch reagiert bei Zusatz von Antigen zu dem in Loke'scher Lösung suspendierten Uterus. Diese Versuche decken sich mit den von Pfeiffer und Mita[4]) am Froschherz gemachten. H. und L. Hirschfeld[5]) fanden an Blutgefässen des Frosches vasokonstriktorische Wirkung bei Zusatz von Serum von Meerschweinchen, welche durch den Shock gestorben oder durch Anaphylatoxin getötet waren. Onkometrische Versuche am Hunde wurden durch Edmunds[6])

[1]) Pfeiffer und Mita: ib. Bd. 10, 1911, S. 362.

[2]) Manvaring: ib. Bd. 8, 1911, S. 1.

[3]) Dale: Journ. of. Physiolog. Vol. 45. 1912/13.

[4]) Pfeiffer und Mita: Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 10, 1911, S. 362.

[5]) H. und L. Hirschfeld: ib. Bd. 14, 1912, S. 466.

[6]) Edmunds: ib. Bd. 17, 1913, S. 105.

angestellt. Fröhlich[1]) beobachtete direkt im Mikroskop die Wirkung von Serum auf die Gefässe und auf die Nerven präparierter Frösche.

Weitere ebenfalls hiehergehörende Versuche am sensibilisierten Uterus des Meerschweinchens wurden von Weil und Torrey[2]) mit durch Serum von Pneumoniekranken präparierten Uterus gegenüber Pneumokokken gemacht. Alle diese Autoren kamen zum Schluss, dass es gelingt, sowohl aktiv wie passiv Meerschweinchenorgane oder Organe vom Frosch so zu sensibilisieren, dass sie auf das homologe Antigen reagieren.

In einer grossen weitern Arbeit von Friedberger und Kumagai[3]) wurden zunächst ein Teil der Versuche von früheren Autoren (Dale) bestätigt. Im weitern Verlauf kamen die Autoren aber zu ganz gegenteiligen Schlüssen. Eine passive Präparierung gelang Friedberger und Kumagai nicht. In an Kaninchen angestellten Versuchen konnte keine Uebereinstimmung gefunden werden mit den am Uterus gefundenen Resultaten, indem die Autoren zum Schluss kommen, dass der Darm *immunisierter Kaninchen* sich nicht anders verhält wie der normaler und indem der Darm präparierter Kaninchen gegenüber dem homologen Antigen, wenn überhaupt, so nur in geringem Grade empfindlicher sei als der normale. Ohne auf theoretische Schlussfolgerungen einzugehen, möchte ich hier noch kurz bemerken, dass verschiedene Autoren aus der Tatsache, dass überlebende Organe zum Teil von entbluteten Tieren noch auf das homologe Antigen reagieren, den Schluss ziehen, dass die indem die Autoren zum Schluss kommen, dass der Darm *im*-Anaphylaxie nicht ein humoraler oder wenigstens nicht rein humoraler Vorgang ist, sondern dass dabei auch noch sessile Rezeptoren im Spiele sind. Friedberger und Kumagai glauben auf Grund ihrer Versuche und auch auf Grund der Versuche anderer, trotzdem diese Annahme ablehnen zu müssen. Erwähnung verdienen dann noch die Versuche von Deneke[4]), der

[1]) Fröhlich: ib. Bd. 20, 1914, S. 476.

[2]) Weil und Torrey: Journ. of exp. Medecine Vol. 23, 1916, p. 1.

[3]) Friedberger und Kumagai: Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 22, 1914, S. 269.

[4]) Deneke: Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 20, 1914, S. 501.

bei Hunden mit Eck'scher Fistel und bei solchen, welchen die Vena cava unterbunden wurde (umgekehrte Eckhunde) gefunden hat, dass der Leber eine grosse Rolle beizumessen ist bei der Bildung des anaphylaktischen Reaktionskörpers.

Pick und Hashimoto[1]) gingen dann noch weiter und haben gezeigt, dass nicht nur überlebende *Organe,* sondern auch überlebende *Zellen,* Leberzellen, imstande sind, anaphylaktisch zu reagieren.

Schlecht und Weiland[2]) suchten die Wirkung auf einzelne Organe (Darm und Lunge) mittels des Röntgenverfahrens zu ergründen. Sie fanden Verzögerung der Magenentleerung und Darmstillstand bei Hund und Meerschweinchen.

In sehr einfacher Weise gelingt der Nachweis der anaphylaktischen Reaktion mit dem Meerschweinchendarm, wie Massini[3]) gezeigt hat. Diese Methode ist einfach, braucht kein besonderes technisches Können; die Kurve ist, wie später noch gezeigt wird, typisch. Ein weiterer Vorteil ist, dass man mit *einem* Tier, mit *einem* immunisierten Darm, was besonders wichtig ist, eine grössere Anzahl von Untersuchungen machen kann, da auf diese Weise am gleichen Tiere Bestätigungen und Kontrollen angestellt werden können. Ein gewisser Nachteil soll jetzt schon erwähnt werden, nämlich der, dass zur Anaphylaktisierung und Reinjektion etwas *grössere* Dosen erforderlich sind, als bei den andern Methoden (hauptsächlich bei derjenigen von Pfeiffer und Mita). In den meisten Fällen aber kommt dieser Nachteil nicht in Betracht.

Unsere Arbeit hat den Zweck, zu untersuchen, in wieweit sich diese Methode quantitativ verwenden lässt. Wir wollten wissen, wie konstant die Kurven auftreten, welche Dosen nötig sind zur Immunisierung, welche zur Auslösung der Anaphylaxie. Eine weitere Frage war, ob die Anaphylaxie im Darm früher oder später nachweisbar sei als im Serum. Endlich konnten wir Beobachtungen anstellen über die Geschwindigkeit des Eintritts der Antianaphylaxie und über den Eintritt derselben ohne Reaktion.

---

[1]) Pick und Hashimoto: ib. Bd. 21, 1914, S. 237.

[2]) Schlecht und Weiland: Zeitschr. f. exp. Path. und Therapie, Bd. 13, 1913, S. 334.

[3]) R. Massini: Zeitschr. f. Immunitätsforschung etc. Bd. 25, 1916, S. 179.

Allgemeine Vorbemerkungen.

Der verwendete Apparat ist beschrieben bei Guggenheim und Löffler.[1]) Die Experimente wurden fast ausschliesslich am Meerschweinchendarm gemacht, nur ausnahmsweise kamen Kaninchendarm oder Kaninchen-Uterus zur Verwendung. Verwendung fanden hauptsächlich die obern Teile des Dünndarmes, um möglichst vergleichbare Verhältnisse zu haben. Andere Teile des Dünndarmes können aber ebensogut zu Experimenten dienen. Auch wurde darauf gesehen, dass die Darmstücke ziemlich gleich lang ausfielen. Es ist dies nicht ganz leicht, da am Darm in der Ringerlösung spontan schon Längs- und Querwellen entstehen. Stärkere Zusammenziehung erhält man aber besonders dann, wenn der Darm angefasst wird, um ihn für das Einspannen in den Apparat an seinen beiden Enden mit einer Fadenschlinge zu versehen. Trotzdem gelang es uns nach einiger Zeit relativ leicht, ähnlich grosse, oder besser gesagt, ähnlich stark wirkende Darmstücke zusammen in den Apparat einzuspannen; kleinere Unterschiede kamen ja immer vor, und wurden für die Deutung nicht verwertet.

Als Antigen wurde Menschenserum verwendet.

Es ist ferner nötig, hier schon im Allgemeinen zu bemerken, dass man bei den Versuchen nicht allzuviel Zeit verlieren darf, und dass man meist nicht mehr als 4—5 Serien à drei Darmstücke mit dem Darm *eines* Meerschweinchens machen kann (meist sogar noch etwas weniger), da der Darm auf das Antigen weniger lang reagiert, als auf chemische Substanzen, z. B. auf β-Imidazolylaethylamin. Wenn man also durch β-Imidazolylaethylamin oder ein ähnliches Mittel einen Ausschlag erhält, so heisst das noch nicht, dass der Darm auch auf anaphylaktisches Antigen noch reagieren muss. In gleicher Weise muss vor der Prüfung auf Anaphylaxie die *Temperatur*

[1]) Biochem. Zeitschrift. Bd. 72, p. 303.

der Ringerlösung gut kontrolliert werden. Es ist dies bei dem Apparat eine leichte Aufgabe.

Zum Schluss ist es wichtig, darauf aufmerksam zu machen, dass es nötig ist, die Rezipienten für die Darmstücke nach jedem Gebrauch auch von den letzten Spuren von Serum zu reinigen, da, wie wir sehen werden, auch solche Mengen Antigen, welche zu klein sind, um einen Ausschlag zu geben, imstande sind, antianaphylaktisch zu machen, wenn sie nur lange genug einwirken. Zur Reinigung verwendeten wir 0,8% Kochsalzlösung, da durch Aqua destillata oder Brunnenwasser möglicherweise Globulinausfüllungen zustande kommen könnten, welche sich dann in der Ringerlösung wieder lösen.

Die Tiere wurden in der Regel verblutet, um das Serum anderweitig verwenden zu können. Es scheint uns kein Unterschied in der Brauchbarkeit vorhanden zu sein zwischen verbluteten und nicht verbluteten (z. B. durch Nackenschlag getöteten) Tieren. So viel wir bis jetzt sagen können, werden die Ausschläge etwas grösser bei gefülltem Darmkanal, also wenn die Tiere gefressen haben, doch ist der Unterschied ein sehr geringer. Beim Anhängen des Darmes muss darauf gesehen werden, dass derselbe möglichst wenig gequetscht wird, da ein solches, wie jede stärkere Kontraktion den Darm so schädigen kann, dass ein Ausschlag verhindert wird. Wird auf diese oben erwähnten Bedingungen Rücksicht genommen, so gelingen die Versuche, wie schon bemerkt, sehr leicht, auch dann, wenn der Experimentator keine grosse Uebung besitzt in serologischer Technik.

I. Unsere Versuche.

Unsere Versuche über die Grösse und Form der Ausschläge ergab folgendes: Die Grösse des Ausschlages geht der Menge des zugesetzten Antigens parallel. Vom Minimum des Ausschlages bis zum Maximum desselben braucht es ungefähr die 10-20fache Menge (bei gut immunisierten Tieren). Die Form ist bei kleinen Ausschlägen eine flache, langsam ansteigende und langsam abfallende Kurve. Werden die Ausschläge grösser, so wird der Anstieg steiler, der abfallende Teil der Kurve aber

bleibt ein langsam abfallender. Bei sehr grossen Dosen bleibt der Darm längere Zeit kontrahiert, sodass eine Kurve mit einem breiten Rücken entsteht. Nimmt man gleich grosse Darmstücke und prüft mit gleich grosser Dosis, bekommt man ziemlich kongruente Kurven. Die Stärke der Anaphylaktisierung des Meerschweinchens lässt sich am besten bestimmen, indem man diejenige Dose bestimmt, welche bei der ersten Serie von drei Darmstücken eben noch einen sichtbaren Ausschlag gibt (siehe auch unter V). Bei späteren Serien ist der Darm, da schon lange Zeit aus der Normalzirkulation ausgeschaltet, wie schon oben beschrieben, weniger empfindlich.

II. **Latenz.**

Im Gegensatz zu den durch chemische Mittel erzeugten Kurven haben diejenigen, welche bei der Anaphylaxie entstehen, eine deutliche *Latenz*. Die Latenz variiert im ganzen sehr wenig, im Gegensatz zur Höhe der Kurve, sie beträgt in der Regel ¼ bis ½ Minute, seltener weniger oder mehr als diese Zeit. Es ist zu bedenken, dass eine sehr kleine Dose mehr Zeit braucht, bis sie sich in dem Röhrchen gleichmässig verteilt hat, sodass eine bestimmte Konzentration besteht, als eine sehr grosse Dose. Diese Latenz ist sehr typisch für die Kurve bei der Anaphylaxie. Bei Zusatz grösserer Dosen von Kaninchenserum entsteht manchmal auch ohne Anaphylaxie eine Kontraktion des Meerschweinchendarmes (Primäre Toxizität?); diese hat keine Latenz, wie die durch chemische Mittel erzeugte.

III. **Dosen zur Immunisierung.**

Was die Dosen betrifft, die zur Immunisierung des Darmes erforderlich sind, so gibt uns die Tabelle I Aufschluss.

Bemerkungen zu den Tabellen und Kurven:

MsS = Menschenserum,

0,3 1/10 = 0,3 ccm von einer Verdünnung Serum: Ringerlösung 1 : 10 zugesetzt zu einem Rezipienten von zirka 100 ccm. Inhalt (Ringerlösung).

$\pm$ = Ausschlag an der Kurve ist eben noch sichtbar.

Wir sehen darin, dass es uns nur einmal gelang, eine kleine Immunisierung zu erhalten mit einmaliger Injektion von 0,00001 (Meerschweinchen V/116); etwas leichter war die Immunisierung mit 0,0001 Menschenserum. Es muss aber dazu bemerkt werden, dass unsere Versuche mit diesen sehr kleinen Dosen gering an Zahl waren, weil das Tiermaterial zur Zeit des Krieges keine grösseren Versuchsserien erlaubt, dies gilt auch für andere Kapitel. Auch bei einer einmaligen ersten Injektion von 0,01 ist die Immunisierung noch nicht gleichmässig sicher und regelmässige Resultate erhält man erst bei Injektion von 0,5 oder 1,0. Es stimmt diese Erfahrung überein mit früheren Autoren, wenn auch vielleicht der anaphylaktische Shock nach kleineren präparierenden Dosen in etwas mehr Prozenten auftritt als die anaphylaktische Reaktion des Darmes.

IV.

Die Zeit, welche vergeht von der ersten Injektion bis zur Nachweisbarkeit der Anaphylaxie am Darm, das præanaphylaktische Stadium, stimmt mit derjenigen überein, welche schon gefunden wurde mittels des anaphylaktischen Shocks. Die Reaktion konnte erstmals am neunten Tage erhalten werden; am siebenten Tag war diese noch nicht nachzuweisen.[1]) Die Anaphylaxie scheint aber sehr lange Zeit erhalten zu bleiben, in unsern Versuchen bis jetzt 129 Tage. So viel bis jetzt gesagt werden kann, hat die Grösse der präparierenden Dosis keinen sehr starken Einfluss auf die Abkürzung des præanaphylaktischen Stadiums, wenigstens war die Immunisierung am neunten Tage nachweisbar bei einer Injektion von 1,0 und 0,01 (Meerschweinchen VI/1 und VI/2, siehe Kurve I-III). Der anaphylaktische Reaktionskörper ist am Darm nicht später nachweisbar als im Blute. Durch passive Uebertragung des Serums von Meerschweinchen VI/1 und VI/2, bei welchen der Darmversuch schon einen geringen anaphylaktischen Zustand nachgewiesen hatte, konnte keine Reaktion erhalten werden (Meerschweinchen VI/16 und VI/17, siehe Kurve IV-V).

[1]) Diese Versuche sollen nicht so ausgelegt werden, als ob die Anaphylaxie erst am 9. Tage plötzlich entstehe. Der Nachweis gelang uns mit der relativ unempfindlichen Methode nur erst von diesem Tage an.

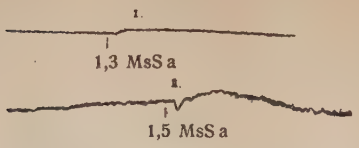
V.

Die Dosen, welche nötig sind, um die Anaphylaxie auszulösen, sind im ganzen sehr gering. Die Rezipienten, in welchen der Darm aufgehängt, fassen ca. 100 ccm. Bei stark anaphylaktischen Tieren genügt es, nur 0,01 bis 0,02 Antigen zuzusetzen, um schon eine deutliche Reaktion zu bekommen. Das Serum wäre demnach noch wirksam in einer Verdünnung von 1:10,000 bis 1:5000. Die Mengen, welche bei der Reaktion verbraucht werden, sind sicher nur sehr geringe. Bei solchen Tieren, welche weniger stark anaphylaktisch sind, braucht es entsprechend viel grössere Dosen (bis zu 1,5 bis 2 ccm. Serum). Diese starken Differenzen in der kleinsten zur Auslösung der anaphylaktischen Reaktion nötigen Dosis erlaubt es, einen Schluss auf die Stärke des anaphylaktischen Zustandes des Tieres zu ziehen. Wie schon oben bemerkt wurde, sind die Kurven bei dem einzelnen Tier bei dem gleichen Zusatz von Antigen ziemlich gleichmässig gross, besonders gut eignet sich die Methode der Bestimmung der kleinsten zur Auslösung einer Reaktion nötigen Dose.

VI.

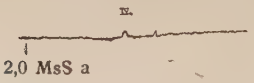
Sehr interessante Befunde ergab uns das Studium der Antianaphylaxie. Der antianaphylaktische Zustand tritt schon sehr rasch nach dem Beginn der Reaktion ein. Die Geschwindigkeit, mit der die Antianaphylaxie kommt, ist sehr abhängig von der Grösse der Dose, welche die erste Reaktion ausgelöst hatte. Bei einer grossen Dose ist der Beginn der Antianaphylaxie schon nachweisbar sofort nach Anfang der Reaktion. Die vollständige Unempfindlichkeit entsteht langsam und ist nicht gleich vollständig ausgebildet, d. h. man erhält zunächst noch Ausschläge, diese werden immer kleiner, je länger die Zeit ist, welche vergeht zwischen dem Zusetzen des Antigens und der Prüfung der Antianaphylaxie, oder je grösser die Dose ist, welche zur Auslösung der anaphylaktischen Reaktion gebraucht wurde und je kleiner diejenige ist, welche zur Prüfung der Antianaphylaxie verwendet wird. Bei einer kleinen Dose

Kurve I—XII auf $^1/_3$ reduziert.



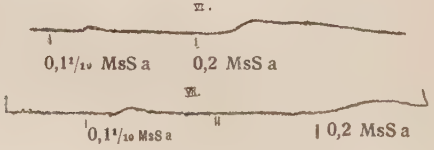
Meerschweinchen VI/1 sensibilisiert am 20. VI. 1916 mit 1,0 ccm Menschenserum i. p. † durch Verbluten am 29. VI. 1916.

Meerschweinchen VI/2 behandelt wie VI/1.

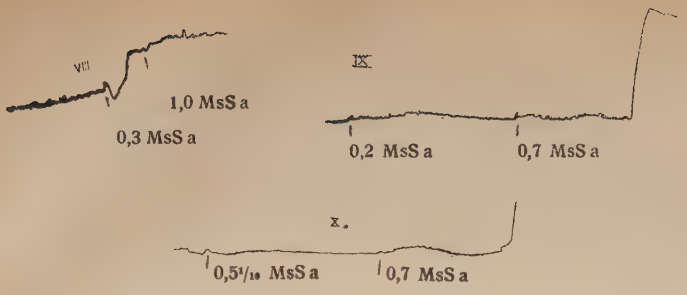


Meerschweinchen VI/16 passiv sensibilisiert mit 5 ccm Serum von Meerschweinchen VI/1 am 3. 7. 1916. † durch Verbluten am 5. VII. 1916.

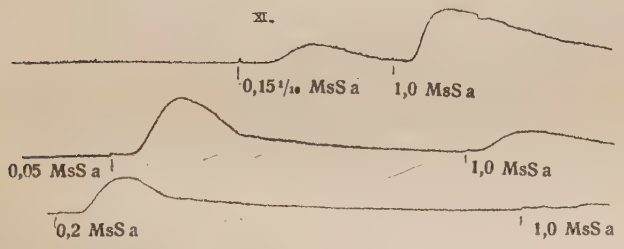
Meerschweinchen VI/17 passiv sensibilisiert mit 5 ccm Serum von Meerschweinchen VI/2 am 3. VII. 1916. † durch Verbluten am 5. VII. 1916.



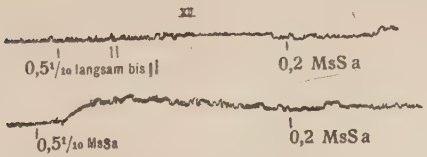
Meerschweinchen V/107 sensibilisiert am 6. V. 1916 mit 0,1 ccm Menschenserum i. p. † durch Verbluten am 13. VI. 1916. Bei II (Kurve VII) 5 Minuten langes Anhalten der Trommel —.



Meerschweinchen V/124 sensibilisiert am 30. V. 1916 mit 0,1 ccm Menschenserum aktiv. † durch Verbluten am 11. VII. 1916. Die sofort nach Zusatz von 0,5 ccm MsS auf Kurve VIII auftretende Erhöhung ist nicht spezifisch, ebenso die darauf folgende Depression.



Meerschweinchen VI/9 gespritzt am 6. IX. 1915 mit Urinsediment. Sensibilisiert am 20. VI. 1916 mit 1 ccm Menschenserum i. p. † durch Verbluten am 1. VII. 1916.



Meerschweinchen No. V/86 sensibilisiert am 8. II. 1916 mit 4 ccm Pleuraexoudat intraperitoneal. † durch Verbluten am 17. VI. 1916.

braucht es manchmal ordentlich lange Zeit, bis eine vollständige Antianaphylaxie ausgebildet ist. Bei Meerschweinchen V/107 (siehe Kurve VI-VII) war drei Minuten nach Zugabe von 0,01 ccm. Menschenserum eine Antianaphylaxie noch nicht vorhanden, dagegen konnte 7 Minuten nach dem ersten Zusatz nur noch eine kleine Reaktion erhalten werden. Beim Meerschweinchen V/124 (siehe Kurve VIII-X) war Antianaphylaxie vorhanden eine Minute nach Zugabe von 0,3 ccm., und 3½ Minuten nach Zugabe von 0,2 Menschenserum; dagegen war diese noch nicht vollständig 3½ Minuten nach Zugabe von 0,05 ccm. Menschenserum.

Stark anaphylaktische Meerschweinchen brauchen zur Entstehung der Antianaphylaxie entweder grössere Dosen oder längere Zeit. Bei Darm von Meerschweinchen VI/9 (siehe Kurve XI) war noch 7½ Minuten nach einer ziemlich starken Reaktion, hervorgerufen durch Zugabe von 0,05 ccm. Menschenserum keine vollständige Antianaphylaxie vorhanden; wohl aber war nun die Antianaphylaxie vollständig 10¼ Minuten nach Zugabe von 0,2 ccm. Menschenserum. Es scheint demnach, dass bei stark immunisierten Meerschweinchen eine grössere Menge des anaphylaktischen Körpers vorhanden und an den Darm gebunden ist, dass die Bindung aber deswegen nicht schneller vor sich geht, und man infolgedessen keine stärkere Affinität annehmen kann.

Sehr deutlich lässt sich nun mit der Darmmethode zeigen, dass bei langsamem Zusatz die anaphylaktische Reaktion vermindert oder ganz ausgeschaltet werden kann (Meerschweinchen V/86, siehe Kurve XII). Die Entstehung der Antianaphylaxie ist also nicht an das Auftreten einer Reaktion gebunden. Jede Reaktion kann verhindert werden, wenn man entweder sehr kleine Dosen gibt und lange genug wartet, oder wenn man zwar grössere Dosen gibt, diese aber recht langsam zufliessen lässt. Es ist das eine hübsche Demonstration für die Verhinderung der anaphylaktischen Erscheinungen am Menschen durch eine präventive Serumeinspritzung in geringer Dose.

Diese Versuche verlocken sehr dazu, theoretische Schlüsse zu ziehen. Sie sind aber bis jetzt noch zu wenig zahlreich, um dies tun zu können. So viel darf aber jetzt schon gesagt werden,

dass sie dafür sprechen, dass die Anaphylaxie kein rein humoraler Vorgang ist, sondern dass die Anaphylaxie ein Vorgang ist, der auch in den Körperzellen vor sich gehen kann.

Zusammenfassung.

Quantitative Versuche mittels der Darmmethode zeigen, dass die kleinste Dose, mit welcher noch sensibilisiert werden konnte, 0,0001 cm^3 war.

Die kleinste Dose, welche noch Anaphylaxie auslöste, war 0,01 : 100 cm^3 Ringerlösung.

Antianaphylaxie kann auch ausgelöst werden durch solche Dosen, welche kleiner sind als diejenigen, welche eine Reaktion auslösen.

Durch sehr langsames Zufliessenlassen des Serums in Dosen, die zur Auslösung einer Reaktion genügen, wird diese verhindert, und Antianaphylaxie erzeugt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Priv.-Doz. Dr. Rudolf Massini in Basel für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die wertvollen Ratschläge und treffliche Hilfe, die er mir während der Ausführung der Arbeit in steter Bereitwilligkeit zuteil werden liess, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

VI/4	0,01 ccm MsS.	11	—	2,0	—	
VI/6	0,01 ccm MsS.	13	2,0 ±	1,5 ±	—	
VI/8	0,01 ccm MsS.	15	1,0	0,9	24"	Bei starker und schneller Mischung durch viel Sauerstoff stärkere Reaktion bei Kurve VIII und VI.
VI/9	1 ccm 9½ Monate vorher schon mit eiweisshaltigem Urin gespritzt	11	0,1 1/10	< 0,1 1/10	33" bei 0,1 1/10 33" bei 0,2	a) 3¼' nach Zusatz von 0,15 1/10 noch keine Spur von Antianaphylaxie, starker Ausschlag auf 1 ccm. b) Trotz starker Reaktion auf 0,05 nach 7½' noch deutlicher, ziemlich grosser Ausschlag auf 1 ccm. c) 10¼' nach Zusatz von 0,2 kein Ausschlag mehr. Also stark immunisierte Meerschweinchen brauchen zur Antianaphylaxierzeugung ziemlich viel Serum. Die Fähigkeit zu reagieren verliert der Darm nicht langsamer als ein schwach immunisierter Darm.
VI/16	5 ccm von VI/1	2	—	2,0	—	
VI/17	5 ccm von VI/2	2	—	2,0	—	
VI/22	2½ ccm von VI/8	2	1,0	0,5	—	Bei 2,0 Depression. 2,0 kalte Ringer keine Depression. N. B. Depression nur bei grossen Dosen 1,5 und 2,0. Sie tritt sofort ein, noch vor der Steigerung. Sie tritt bei schlecht immunisierten und bei gut immunisierten Tieren auf, sie hat nichts zu tun mit der Kälte des zugesetzten Serums; sie tritt auch noch auf beim ermüdeten Darme, der keine anaphylaktische Reaktion mehr gibt.
No.	Kaninchendarm					
II/232 Darm			2,0 ±	1,0		Kaninchendarm zeigt anaphylaktische Reaktion wenig.
II/232 Uterus gravidus						Auch keine deutliche Reaktion auf 1,0.

V/113	0,0001 ccm MsS.	19	—	2,0	—	
V/114	0,0001 ccm MsS.	26	0,2	—	32″	
V/115	0,00001 ccm MsS.	22	—	1,0	—	
V/116	0,00001 ccm MsS.	52	2,0 ±	1,5	—	
V/120	0,01 ccm MsS.	18	—	1,0	—	
V/121	0,1 ccm MsS.	17	0,2	0,1	25″ bei 0,2 33″ bei 0,2	Antianaphylaxie 4′ nach Zusatz von 0,2 und 4′ nach Zusatz von 0,1 Antianaphylaxie auch wenn keine Reaktion (0,1). Flache Kurvenform nur wenn an der Grenze der Reaktionsfähigkeit (0,2). Bei 0,5, 1,0, 2,0 ungefähr gleiche Kurvenform. S. auch V/107.
V/122	0,001 ccm MsS.	17	0,5 + (0,3 —)	0,2	—	
V/123	0,00001 ccm MsS.	18	—	1,0	—	
V/124	0,1 ccm MsS.	42	1,0 1/10 (0,5 1/10 ±	0,3 1/10	10″	Depression bei 0,3 MsSerum aktiv fehlt bei 0,3 MsSerum inaktiv. Antianaphylaxie 1′ nach 0,3, Antianaphylaxie 3½′ nach 0,2. Keine vollständige Antianaphylaxie 3½′ nach 0,5 1/10.
V/125	0,01 ccm MsS.	42	1,0	—	—	Mehrmals Depression bei 1,0, 1,5. Nicht sicher spezifische Wirkung vom MsSerum.
V/126	0,001 ccm MsS.	42	1,2	1,0	—	Vielleicht nicht spezifische Wirkung.
V/129	0,01 ccm MsS.	14	0,5	—	—	Leichte Depression bei 1,2.
V/131	0,0001 ccm MsS.	14	1,3	1,0	—	
VI/1	1,0 ccm MsS.	9	1,3	1,0	10″	Depression bei 1,5. Noch nicht ganz vollständige Antianaphylaxie 4½′ nach 0,1.
VI/2	0,01 ccm MsS.	9	1,1	1,0	—	
VI/3	1,0 ccm MsS.	7	—	2,0	—	

Mee. No.	Sensibilisiert mit	Anaphylaxie geprüft nach Tagen	Kleinste Dose mit + Wirkung	Grösste Dose mit — Wirkung	Latenz	Bemerkung
V/84	1 ccm MsS.	95	0,05	—	0,05 39"	Noch keine vollständige Antianaphylaxie nach 3½' bei erstem Zusatze von 0,05. Vollständige Antianaphylaxie nach Zusatz von 0,1. Bei ermüdetem Darme keine antianaphylaktische Reaktion nach 3'. Erster Zusatz 0,05, zweiter Zusatz 0,5.
V/86	4 ccm Pleuraex-sudat	129	0,3 1/10	< 0,3	33" bei 0,5 1/10	0,5 1/10 bei schneller Zugabe eine noch ziemlich grosse Reaktion. Bei langsamer Zugabe im Verlaufe von 2¼' keine Reaktion. Antianaphylaxie in gleicher Weise vorhanden ob Reaktion vorhanden ist oder nicht. Bei langsamer Zugabe Veränderung der Kurvenform. Sehr starke Reaktion 1½' nach Zugabe von 0,1 1/10 durch 0,2. Sehr lang anaphylaktischer Darm.
V/103	1 ccm MsS.	35	0,8	0,5	—	
V/104	1 ccm MsS.	19	1,0	0,5	49"	
V/105	0,5 ccm MsS.	19	1,5	0,5	16"	
V/108	0,1 ccm MsS.	19	1,0	0,5	33"	
V/106	0,5 ccm MsS.	35	—	1,5	—	
V/107	0,1 ccm MsS.	38	0,1 1/10	< 0,1 1/10	33" bei 0,1 1/10 26" bei 0,2	Antianaphylaxie noch nicht eingetreten 3' nach Zusatz von 0,1 1/10. Antianaphylaxie eingetreten 7' nach Injektion von 0,1 1/10. Keine wesentliche Veränderung der Kurvenform bei 0,2 oder 0,3 1/10. S. auch V/121). Latenz ziemlich überall gleich bei grossen und kleinen Dosen.